ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

SUR

LE SULFATE DE QUININE

SA PRÉPARATION, SES FALSIFICATIONS ET SON EMPLOI PHARMACEUTIQUE. — TITRAGE DES QUINQUINAS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

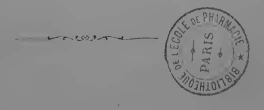
le samedi 30 juillet 1870

pour obtenir le titre de pharmacien de deuxième classe pour le département de la Seine

PAR

FLAVIO A. SANTOS

Né à Charapoto (République de l'Équateur)



PARIS

CUSSET ET Cᵉ, IMPRIMEURS DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE

RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON

1870

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

SUR

LE SULFATE DE QUININE

SA PRÉPARATION, SES FALSIFICATIONS ET SON EMPLOI PHARMACEUTIQUE. — TITRAGE DES QUINQUINAS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

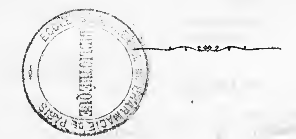
le samedi 30 juillet 1870

pour obtenir le titre de pharmacien de deuxième classe pour le département de la Seine

PAR

FLAVIO A. SANTOS

Né à Charapoto (République de l'Équateur)



PARIS

CUSSET ET Cie, IMPRIMEURS DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE

RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON

1870

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, Directeur.
Chevallier, Professeur titulaire.
Berthelot, Professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE.

M. Caventou.

PROFESSEURS.

MM.	Bussy	Chimie inorganique.
	Berthelot	Chimie organique.
	Lecanu	Pharmacie.
	Chevallier	Pharmacie.
	Chatin	Botanique.
	A. Milne Edwards	Zoologie.
	Bouis	Toxicologie.
	Buignet	Physique.
	Planchon	Histoire naturelle des médicaments.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MM. Gavarret.
Wurtz.

AGRÉGÉS.

MM. Baudrimont.
L. Soubeiran.
Riche.
Bourgoin.

MM. Jungfleisch.
Le Roux.
Marchand.

Nota. *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A MI QUERIDO PADRE,

Espresion de gratitud y reconocimiento
por todos los sacrificios que por mi bien se ha impuesto.

A mis hermanos y hermanas.

A mis parientes y amigos, y a todas las personas que por mi se
han interesado.

PRÉPARATIONS

QUINQUINA.

I. *Poudre de quinquina.*

Quinquina calisaya sans périderme.	250

II. *Extrait de quinquina (calisaya).*

Quinquina calisaya.	1000
Alcool à 60°.	6000

III. *Vin de quinquina.*

Quinquina calisaya.	50
Alcool à 60°.	60
Vin rouge.	1000

IV. *Sirop de quinquina.*

Quinquina calisaya (poudre demi-fine).	100
Alcool à 30°.	1000
Sucre blanc.	1000

V. *Sulfate de quinine.*

Quinquina calisaya.	2000
Acide chlorhydrique.	120
Chaux vive.	200
Alcool à 90°.	2000
Charbon animal lavé.	100

FER.

I. *Limaille de fer porphyrisée.*

Limaille de fer préparée.	500

II. *Fer réduit par l'hydrogène.*

Peroxyde de fer hydraté.	100

III. *Perchlorure de fer liquide.*

Tournure de fer.	500
Acide chlorhydrique.	1000

IV. *Éthiops martial.*

Limaille de fer pure et fine.	1000

V. *Pyrophosphate de fer citro-ammoniacal.*

Perchlorure de fer liquide.	156
Pyrophosphate de soude cristallisé.	84
Acide citrique.	26
Ammoniaque	Q.S.

THÈSE

SUR

LE SULFATE DE QUININE



PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE DE PHARMACIE.

APERÇU HISTORIQUE DU QUINQUINA.

Les propriétés médicales du quinquina furent tout à fait inconnues en Europe et en Amérique même, jusqu'en 1638. Ainsi, cent-cinquante ans à peu près s'écoulèrent entre la découverte du nouveau monde et celle des propriétés du quinquina. On a dit et on a repété que longtemps avant l'expédition de Colombie de Cortez et de Pizarre, les Péruviens connaissaient les propriétés fébrifuges du quinquina, mais qu'ils avaient voulu les tenir cachées à leurs oppresseurs. Aussi on a dit que les Indiens avaient été instruits des vertus fébrifuges du quinquina par des lions atteints de fièvre, qui sont venus instinctivement s'abreuver et se guérir dans des mares où gisaient renversés des cinchonas. Ces deux faits n'offrent rien de certain.

Il est beaucoup plus probable que l'écorce du quinquina aura été essayée contre les fièvres, au même titre que les autres amers conseillés par tous les médecins dans ces maladies, que l'expérience aura démontré l'heureuse influence de ce moyen qui, d'abord connu de quelques personnes, a acquis bientôt une grande notoriété.

Joseph de Jussieu, frère d'Antoine et de Bernard, qui fut envoyé en Amérique en 1735, avec la mission d'étudier l'histoire-naturelle du pays, et d'envoyer ses plantes au Jardin du Roi, désigne positivement les Indiens du village de Malacatos, à quelques lieues au sud de Loxa, comme les premiers qui aient possédé la connaissance des propriétés du quinquina. Il jeta sur le papier,

à ce sujet, lors de son voyage à Loxa, en 1739, une note qui fait partie d'un mémoire sur le quinquina, écrit en latin et resté inédit.

On dit aussi, et cette anecdote est probablement controuvée, que l'épouse du vice-roi du Pérou, le comte d'El-Cinchon, atteinte à Lima d'une fièvre intermittente opiniâtre, fut guérie par le quinquina. Ce remède lui avait été indiqué par le corrégidor de la ville, que la clameur publique avait instruit des propriétés de cette écorce.

La vice-reine, par reconnaissance, se fit protectrice du nouveau remède et le distribua elle-même à tous les fébricitants. De là le nom de *poudre de la comtesse*, sous lequel le quinquina fut d'abord connu ; et comme les jésuites de Lima, dans un esprit de charité, se mirent à donner le quinquina aux pauvres malades, il fut bientôt connu plus particulièrement sous le nom de *poudre des Jésuites ou des Pères*. Cependant ceux-ci en envoyèrent à Rome au général de l'ordre qui en remit une certaine quantité au cardinal de Lugo, d'où le nom de *poudre cardinale* qui fut donné aussi au quinquina.

Cependant en 1640, le comte et la comtesse d'El-Cinchon, revenus en Espagne, vantèrent et popularisèrent ce remède, et on en fit venir tout de suite une telle quantité d'Amérique, que les écorces manquèrent, et que les négociants du Pérou trouvèrent plus simple d'y substituer de mauvaises écorces, ce qui, pour un instant, jeta de la défaveur sur le quinquina.

Le nouveau remède trouva ses détracteurs. Il fut proscrit par des Facultés, et des médecins qui osèrent en expérimenter les effets, furent l'objet de persécutions. C'était au point que Frassoni, médecin de Rome, qui croyait aux propriétés fébrifuges du quinquina, n'en put trouver chez les apothicaires qui n'osaient pas en vendre, et qu'il se vit forcé d'adresser ses malades à des religieuses qui leur vendaient ou qui leur donnaient du quinquina. Le quinquina était déjà en honneur en Angleterre en 1660, suivant le témoignage de Sydenham. Mais un alderman de Londres et un capitaine étant morts dans un accès au début duquel ils avaient pris du quinquina, et la mauvaise administration du remède chez quelques malades n'ayant point empêché

les récidives, le quinquina tomba dans un discrédit dont il ne fut relevé que quelques années plus tard par Sydenham vers 1670. En 1679, un empirique anglais, Talbot, qui devait connaître les travaux de Sydenham, guérit Louis XIV d'une fièvre intermittente très-rebelle, à l'aide d'un remède secret qui avait déjà rappelé à la santé un grand nombre de personnes. Le roi lui acheta son secret 48,000 livres, lui fit une pension viagère de 2,000 fr. et l'éleva à la dignité de chevalier. Ce remède fut publié par ordre du roi : ce n'était autre chose qu'une teinture vineuse de quinquina très-concentrée.

La puissance de Louis XIV, la haute considération dont il entoura Talbot, la magnificence des largesses dont il le combla, l'exemple qu'il donna à son peuple, les ordres qu'il intima aux Facultés de médecine du royaume, donnèreut en un instant une vogue inouïe au quinquina. L'Europe suivit immédiatement le ton donné par la France, et peu d'années après la publication du secret de Talbot, l'écorce du Pérou était devenue un remède populaire. Les travaux de Badus, de Sydenham, de Morton, de Torti, de Lancisi, de Welhoff, etc., etc., consacrèrent par des témoignages scientifiques les plus graves la grande puissance du quinquina et son importance thérapeutique.

Quelques voix s'élevèrent, il est vrai, contre ce précieux médicament, et l'on regrette de compter parmi les antagonistes du quinquina Ramazzini et Baglivi : mais ces deux praticiens rougiraient peut-être aujourd'hui de ce qu'ils ont écrit sous l'influence de quelques mauvaises passions.

A la fin du siècle dernier et au commencement de celui-ci, la doctrine de Brown donna au quinquina, dans le traitement de presque toutes les maladies, une vogue que l'expérience a démontrée.

Mais en 1820, MM. Pelletier et Caventou, appliquant au quinquina les procédés chimiques que Sertuerner avait appliqués à l'opium, découvrirent la quinine comme celui-ci avait découvert la morphine, et l'administration du quinquina n'en devint que plus facile.

Les vrais quinquinas occupent dans l'Amérique méridionale une zone bien déterminée comprise entre le 19e degré de latitude

australe et le 10° degré de latitude nord ; c'est-à-dire elle s'étend tout le long de la Cordillère des Andes, depuis la Nouvelle-Grenade jusqu'à la Bolivie.

L'arbre du quinquina appartient à la famille des rubiacées et au genre cinchona : les espèces sont très-nombreuses. Les caractères botaniques de ce genre fixés par de Candole sont : plantes à deux loges polyspermes et à graines ailées, ayant : 1° les étamines cachées dans le tube de la corolle ; 2° les carpelles déhiscents de bas en haut par dédoublement de la cloison ; 3° les graines dressées et imbriquées les unes sur les autres ; 4° le limbe du calice denté seulement jusqu'au tiers ou à la moitié de sa longueur et persistant au sommet de la capsule. Les feuilles sont opposées et à stipules persistants. Les fleurs sont disposées en cimes parfois corymbiformes, mais qui prennent souvent l'aspect de panicules. Elles sont blanches, roses ou pourprées et d'une odeur agréable. Le calice est turbiné, soudé avec l'ovaire et à cinq dents ; corolle hypocratériforme, à tube cylindrique et à cinq lobes lancéolés, garnis sur les bords de poils laineux et blanchâtres ; cinq étamines à anthères linéaires plus ou moins longues que le filet ; son ovaire infère, à deux loges, contenant de nombreux ovules anatropes attachés à des placentas linéaires axiles ; un style simple et stigmate bifide. Le fruit est une capsule ovoïde, oblongue ou linéaire, lancéolée, couronnée par le limbe calicinal et s'ouvrant de bas en haut en deux valves pour laisser échapper des graines nombreuses, bordées d'une aile régulièrement denticulée.

ESSAIS DES QUINQUINAS.

Le procédé le plus usité pour essayer les quinquinas consiste à épuiser l'écorce avec de l'eau acidulée, à précipiter la liqueur par un lait de chaux, et à épuiser avec de l'alcool le précipité quino-calcaire desséché. La solution alcoolique laisse, après l'évaporation à siccité, le mélange des alcaloïdes, quinine et cinchonine, que l'on peut séparer à l'aide de l'éther ou de l'alcool à 40 degrés, qui dissolvent la quinine et laissent la cinchonine.

On peut aussi épuiser 30 grammes de quinquina pulvérisé avec de l'eau bouillante à laquelle on a ajouté 4 grammes d'acide chlorhydrique; on filtre et l'on évapore la décoction bouillante jusqu'à siccité; on traite le résidu par l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. Les chlorhydrates se dissolvent, tandis que le rouge cinchonique reste à l'état insoluble. On précipite la solution par l'ammoniaque; on dessèche et l'on pèse le précipité. La nature de l'alcaloïde précipité est reconnue à l'aide de l'éther.

Ce procédé, qui est celui de M. Wœhler, a été modifié par M. Buchner dans le but d'en abréger la durée. On fait bouillir pendant une demi-heure 30 grammes de poudre de quinquina avec 350 grammes d'eau, à laquelle on a ajouté 2 grammes d'acide sulfurique; on filtre la liqueur et on la précipite par l'ammoniaque ou par le carbonate de soude. Le précipité est recueilli sur un filtre, lavé à l'eau froide, exprimé entre du papier non collé et desséché à l'étuve. Cet essai peut être exécuté en deux heures, mais le résultat n'est qu'approximatif.

Il existe un autre procédé basé sur la solubilité des alcaloïdes dans le chloroforme, et qui est dû à M. Rabourdin. L'essai se fait en prenant 20 grammes de quinquina, qui sont pulvérisés et épuisés par déplacement avec de l'eau acidulée, jusqu'à ce que la liqueur qui découle soit devenue incolore et insipide. Cette liqueur acide est préparée en ajoutant 20 grammes d'acide chlorhydrique à 1 kilogramme d'eau. On verse dans la solution 5 à 6 grammes de potasse caustique et 10 à 15 grammes de chloroforme; après avoir agité vivement, on laisse reposer la liqueur. Au bout d'une demi-heure, le chloroforme, qui a dissous la totalité des alcaloïdes, se dépose sous forme demi-solide.

Après avoir décanté la liqueur surnageante, on lave le chloroforme avec l'eau et l'on évapore au bain-marie; le résidu constitue le mélange des alcaloïdes. Quelquefois il est mélangé avec beaucoup de rouge cinchonique; dans ce cas on le redissout dans l'acide chlorhydrique étendu, et l'on ajoute avec précaution de l'ammoniaque à la liqueur jusqu'à ce que la matière colorante soit complétement précipitée et qu'il commence à se former des nuages blancs de cinchonine. On filtre et l'on précipite les alcalis par un excès d'ammoniaque.

M. Maître a donné un procédé d'une exécution assez rapide. Le voici : on fait bouillir pendant deux heures 10 grammes de quinquina concassé dans 125 grammes d'eau additionnée de 1gr,50 d'acide chlorhydrique. On passe et l'on renouvelle la décoction en employant les mêmes doses d'eau et d'acide, et en ayant soin de remplacer au fur et à mesure l'eau évaporée. Les deux décoctions sont réunies, évaporées à moitié de leur volume, et traitées par un léger excès de chaux hydratée. Le précipité, recueilli avec soin, est desséché à 100 degrés, et agité à plusieurs reprises avec de l'éther anhydre dans un flacon bien bouché. Par l'évaporation spontanée, l'éther laisse déposer la quinine presque blanche. Le résidu, repris par de l'alcool à 90 degrés, donne la cinchonine.

M. Faget a donné le procédé suivant pour doser la quinine : On réduit en poudre mi-fine le quinquina et on le lessive par l'alcool à 80 degrés, jusqu'à ce que les liqueurs passent claires. La dissolution alcoolique est évaporée mêlée de chaux, et le résidu desséché est épuisé par l'éther. Ce dernier se charge de la quinine, d'un peu de cinchonine et de matières grasses et cireuses. Il est évaporé ; le résidu est repris par de l'acide sulfurique étendu, qui n'attaque que les alcaloïdes. La dissolution filtrée est à son tour évaporée, mêlée de chaux et lavée à l'éther. L'éther, pour la seconde fois, se charge de la quinine, et celle-ci est directement dosée par la pesée du résidu de l'évaporation.

Un procédé qui donne d'assez bons résultats est le suivant : On prend 10 grammes d'écorce de quinquina pulvérisée, on y ajoute 10 grammes de chaux délayée dans une quantité d'eau suffisante ; on mélange intimement les deux substances ; on place le tout sur une assiette et l'on évapore au bain-marie, en remuant de temps en temps avec une baguette, pour qu'il ne se forme pas de grumeaux, jusqu'à ce que la matière soit réduite à l'état de poudre tout à fait sèche. Cette poudre est introduite dans une allonge qui a été bouchée avec de l'amiante à sa partie la plus rétrécie; on donne quelques petits coups à l'allonge, afin que le liquide qu'on va verser ne passe pas très-facilement. Cela fait, on y verse peu à peu 150 grammes de chloroforme ; il ne faut pas ajouter une nouvelle quantité avant que la première ait passé.

Cette quantité de chloroforme dissout toute la quinine et autres alcoloïdes contenues dans les 10 grammes d'écorce. On évapore le chloroforme à siccité et on obtient un gâteau résineux formé des alcoloïdes. On traite ce gâteau par 10 centimètres cubes d'acide sulfurique au dixième; la quinine et les autres alcaloïdes se dissolvent. On chauffe ce liquide et on le neutralise soigneusement, et toujours à chaud, par de l'ammoniaque faible.

La liqueur neutralisée, il se forme immédiatement à la surface une couche de sulfate de quinine. On jette le tout sur un filtre taré et lavé; le liquide qui passe renferme la cinchonine et le reste des alcaloïdes, et le sulfate de quinine, resté sur le filtre, est lavé et pesé. C'est de ce procédé dont on se sert à l'école.

MM. Glénard et Guillermond ont indiqué, pour doser les quinquinas, un procédé volumétrique destiné à rendre les essais plus prompts, mais qui ne peut jamais donner que des données approximatives sur la quantité de quinine contenue dans un quinquina.

Voici les opérations successives qu'il est nécessaire de faire pour doser un quinquina par cette méthode. On commence par prendre 10 grammes de quinquina pulvérisé que l'on humecte avec de l'eau chaude; puis, au bout de quelques minutes, on ajoute par portions successives 10 grammes de chaux délitée et une petite quantité d'eau, de manière à faire une pâte. La chaux pénètre dans l'écorce et met la quinine en liberté. Ce mélange, desséché au bain-marie jusqu'à ce que la poudre quino-calcaire n'adhère plus au pilon, est traité par un volume connu d'éther pur dans un appareil spécial qui se compose d'un *tube digesteur* d'une capacité de 150 centimètres cubes environ, présentant deux ouvertures d'inégal diamètre, bouchées exactement avec du liége. La poudre étant introduite dans ce tube, on verse dessus 100 centimètres cubes d'éther pur et l'on agite vivement. Après un quart d'heure on soutire le liquide éthéré par un robinet. Ce robinet est destiné à servir de filtre; la partie qui entre dans le gros tube s'évase en entonnoir sur les bords duquel on étale un papier à filtrer que l'on fixe à l'aide d'un anneau métallique. La pointe du robinet s'engage dans un second tube à travers un bouchon percé. Ce tube, destiné à recueillir la liqueur éthérée sans déperdition,

a été appelé *tube collecteur*. Il est en même temps mesureur, car il est gradué et se termine à sa partie inférieure par un robinet qui permet de mesurer exactement une quantité de liqueur à titrer.

Le tube collecteur étant engagé dans le tube digesteur au moyen du robinet, on ouvre celui-ci et l'on débouche légèrement pour donner accès à l'air. Immédiatement l'éther s'écoule dans le tube inférieur : il est ordinairement limpide; mais s'il était trouble, il faudrait perdre les premières portions du liquide en ouvrant le petit robinet inférieur du second tube pour les faire passer de nouveau. Les opérations précédentes donnent un liquide qui, sous un volume déterminé, 100 centimètres cubes, renferme toute la quinine contenue dans 10 grammes de quinquina; il ne reste plus qu'à doser l'alcaloïde dans ce liquide. Il suffit, pour atteindre ce but, de faire écouler dans un petit flacon 20 centimètres de liquide éthéré, et d'ajouter dans ce flacon 10 centimètres cubes d'une eau acidulée contenant par litre 3gr,02 d'acide sulfurique monohydraté. Ce liquide composé dans ces proportions contient, pour 10 centimètres cubes (0gr,302), la quantité d'acide sulfurique nécessaire pour transformer en sulfate soluble toute la quinine (0gr,1) contenue dans 20 centimètres cubes d'une dissolution éthérée provenant d'un quinquina qui contiendrait 50 grammes de quinine par kilogramme.

Il faut agiter vivement le flacon pour mettre en contact le liquide acide avec la solution éthérée. Toute la quinine passe dans le liquide acide en se transformant en sulfate, ce dont on s'aperçoit aisément à la teinte opaline que prend la couche aqueuse. En même temps une certaine quantité d'acide sulfurique, proportionnelle à la quantité d'alcaloïde contenue dans les 20 centimètres cubes de dissolution, est neutralisée et disparaît. Dès lors, pour doser la quinine, il suffit de connaître la quantité d'acide sulfurique combinée, ou bien celle qui est en liberté. Dans ce but, on emploie une eau ammoniacale faible et composée, de manière à saturer son volume d'acide. Cette dissolution ammoniacale est introduite dans une burette de Mohr, divisée en 100 degrés, qui représentent 10 centimètres cubes; on la fait tomber goutte à goutte dans le flacon; elle traverse l'éther et

arrive au contact du mélange d'acide sulfurique et du sulfate de quinine : elle sature ainsi tout l'acide libre. Pour bien saisir le moment où cet acide est saturé, il faut ajouter d'avance quelques gouttes de teinture de bois du Brésil. La matière colorante, jaune tant que la liqueur est acide, vire au rouge violacée par la moindre trace d'alcali libre. Dès que la saturation est obtenue, il est facile de reconnaître par le volume d'ammoniaque restant dans la burette, la quantité d'acide sulfurique que la quinine a saturée, et par suite la proportion de cette base contenue dans les quinquinas. Seulement il faut remarquer que 10 centimètres cubes d'acide sulfurique quinométriques contiennent $0^{gr},0302$ d'acide monohydraté, et que cette quantité est double de celle qui est nécessaire pour saturer 1 décigramme de quinine ; elle correspond donc à 2 décigrammes de quinine. Ces 10 centimètres cubes sont divisés en centièmes ; chaque degré ou centième représente donc 2 milligrammes de quinine.

MM. Glénard et Guillermond ont introduit quelques modifications dans leur procédé. D'abord ils emploient l'acide oxalique cristallisé et séché à la température ordinaire. $4^{gr},086$ de cet acide dissous dans un litre d'eau correspondent exactement aux $3^{gr},02$ d'acide sulfurique dissous dans la même quantité d'eau ; en conséquence il dissout et transforme en oxalate la même quantité de quinine (10 grammes). La liqueur ammoniacale est remplacée par une dissolution de potasse ou soude à l'alcool. Finalement, la teinture du bois de Brésil est remplacée par celle du bois de Sainte-Marthe. La matière colorante de ce bois offre l'avantage de passer au rouge sous la plus petite influence alcaline, avec une très-grande intensité de couleur et sans aucun intermédiaire de nuance.

PRÉPARATION DU SULFATE.

L'acide sulfurique s'unit en deux proportions avec la quinine. On connaît un sulfate neutre, $C^{20}H^{12}AzO^2, SO^3, 8HO$, longtemps considéré comme un bisulfate, et un sulfate bibasique, $(C^{20}H^{12}AzO^2)^2, SO^3, 8HO$, qui avait été rangé parmi les sels

neutres de quinine. Ce dernier sel est le plus important des sels de quinine, et presque le seul employé en médecine comme le plus puissant fébrifuge connu.

On a proposé plusieurs méthodes différentes pour extraire la quinine des quinquinas et préparer le sulfate : voici les principales pour la préparation du sulfate.

Le procédé de M. O. Henry consiste à réduire d'abord le quinquina jaune en poudre grossière. On le fait bouillir avec 10 parties d'eau ; on ajoute 12 pour 100 d'acide sulfurique, ou mieux 25 pour 100 d'acide chlorhydrique ; on filtre la liqueur à travers une toile, et l'on épuise complétement l'écorce avec une nouvelle quantité de liqueur acide jusqu'à ce quelle n'ait plus de saveur. On laisse alors refroidir la décoction et on la traite par un excès de chaux qui précipite la quinine, la cinchonine et la matière colorante. Le précipité qui est très-hydraté, est soumis à une pression graduée, séché, pulvérisé, et traité ensuite par l'alcool bouillant qui dissout la quinine.

Les liqueurs alcooliques sont distillées aux trois quarts; on traite le résidu par un faible excès d'acide sulfurique ; la liqueur ne tarde pas à cristalliser et abandonne des cristaux de sulfate de quinine brut.

Souvent on purifie ce sel en le faisant dissoudre dans de l'alcool en présence du charbon animal; dans quelques cas on est obligé de décomposer le sulfate de quinine par la chaux, de traiter de nouveau le précipité par l'alcool et de le faire cristalliser après l'avoir neutralisé par l'acide sulfurique. Les cristaux sont desséchés à l'étuve ; pour éviter de les rendre efflorescents, on doit opérer la dessiccation à une température assez basse.

Les eaux mères sont précipitées par l'ammoniaque qui en sépare de la cinchonine et de la quinine ; le précipité est dissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique et décoloré par le charbon animal. La dissolution convenablement évaporée, fournit par le refroidissement une nouvelle quantité de sulfate de quinine. On peut, dans la préparation précédente, obtenir à volonté du sulfate neutre ou basique en faisant varier les proportions d'acide. On a vainement tenté de remplacer l'alcool par

l'essence de térébenthine dans la fabrication du sulfate de quinine.

M. Labarraque a donné un procédé qui consiste à mélanger l'écorce de quinquina pulvérisée avec de la chaux, à introduire ce mélange dans une série d'appareils de déplacement, et à l'épuiser par l'alcool. La solution alcoolique est distillée, puis le résidu est traité par l'acide sulfurique faible. On obtient ainsi directement du sulfate de quinine fort peu coloré, et qu'une nouvelle cristallisation permet d'obtenir tout à fait incolore. Les eaux mères sont précipitables par l'ammoniaque, et le mélange de bases impures qu'on obtient ainsi rentre dans le travail avec des matières fraîches. Quand ces eaux mères sont assez chargées de cinchonine, on les traite pour en retirer cette base.

M. W. Clarcke prépare le sulfate de quinine en préparant une décoction comme par la méthode Henry. On ajoute ensuite un alcali ou un carbonate alcalin, soit par exemple, de la soude, de l'ammoniaque ou du carbonate de soude, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. A ce moment la liqueur devient complétement alcaline, et il est nécessaire que l'excès d'alcali soit aussi faible que possible. La liqueur renfermant le précipité en suspension, est alors soumise à l'ébullition et additionnée d'une certaine quantité d'acide gras solide (acide stéarique ou margarique), qui ne tarde pas à fondre et à former à la surface une couche avec laquelle, sous l'influence de l'ébullition, toutes les parties du liquide viennent se mettre successivement en contact; de cette manière la quinine en dissolution se combine avec l'acide gras pour former un composé complétement insoluble. Au bout d'un certain temps le précipité prend une teinte noirâtre, et la liqueur est transformée en quinate, sans que ni l'un ni l'autre contienne aucune trace de quinine ou de cinchonine par suite de l'absorption complète qui en a été faite par l'acide gras.

A ce moment on laisse refroidir, et lorsque l'acide gras qui surnage s'est solidifié, on l'enlève à l'état de gâteau et on le fait bouillir dans de l'eau acidulée, afin d'en séparer les impuretés qui peuvent s'y être mélangées mécaniquement. Enfin on soumet ce gâteau à une nouvelle cuisson avec de l'eau acidulée par de l'acide sulfurique, en ayant soin, comme à l'ordinaire, de saturer

ensuite l'excès d'acide par un alcali ; il s'y forme un léger précipité de couleur foncée, et, après filtration, on obtient par refroidissement un bloc de sulfate de quinine cristallisé.

Dans ce mode de préparation du sulfate de quinine, l'acide gras peut être remplacé par un corps gras neutre, ou par d'autres substances insolubles pouvant dissoudre la quinine.

Le sulfate de quinine du commerce ou sulfate bibasique $(C^{20}H^{12}AzO^{2})^{2},SO^{3},8HO$ est un sel qui se présente en aiguilles blanches, soyeuses et flexibles, ou en lamelles déliées, aussi légères que la magnésie, et d'une saveur très-amère. Il est facilement fusible et répand une lueur phosphorescente lorsque après l'avoir fondu, on le frotte dans l'obscurité. Il s'effleurit au contact de l'air et perd peu à peu les trois quarts de son eau de cristallisation.

Ce sulfate est peu soluble dans l'eau, il exige plus de 700 parties d'eau pour se dissoudre à froid; mais il suffit de 30 parties d'eau bouillante pour en opérer la dissolution. Le sel neutre est beaucoup plus soluble ; aussi dans la préparation du sulfate de quinine faut-il éviter un excès d'acide sulfurique, et lorsqu'on a dépassé la proportion nécessaire pour former le sulfate basique, on ajoute à la solution une petite quantité d'alcali (potasse ou soude) qui détermine rapidement la formation et la cristallisation du sulfate basique. L'alcool le dissout mieux, et l'éther pur n'en dissout que des traces.

M. Bouchardat a observé qu'une dissolution aqueuse de sulfate de quinine dévie à gauche le plan de polarisation des rayons lumineux.

Quand on porte à l'ébullition un mélange d'acide sulfurique, de sulfate de quinine et d'oxyde pur de plomb (acide plombique), il se produit une substance rouge et cristallisable, qui a reçu le nom de *quinétine*.

Lorsque, à l'aide d'un mélange de zinc et d'acide sulfurique, on fait dégager de l'hydrogène naissant au sein d'une dissolution de sulfate de quinine, et qu'au bout de quelque temps on précipite la liqueur par un excès d'ammoniaque, il reste un corps gluant que l'on reprend par l'alcool. La dissolution, filtrée et évaporée, donne un résidu transparent, résinoïde, un peu verdâ-

tre, jouissant de propriétés basiques. Ce corps dérive de la quinine; desséché à 120 degrés, sa composition correspond à la formule $C^{20}H^{12}Az^{2},2HO$(M. Schutzenberger).

Le sulfate de quininine, traité par de l'acide sulfurique, l'ammoniaque et l'eau de chlore, donne une coloration verte.

Le même sel en dissolution aqueuse, et traité par l'eau de chlore, le ferrocyanure de potassium et l'ammoniaque, donne une coloration rouge. La même chose arrive pour le sulfate de quinidine, mais la coloration produite par la quinine disparaît au bout de quelques minutes, tandis que celle produite par la quinidine occasionne un précipité volumineux et persistant.

M. Parrot a donné un procédé qui permet de reconnaître 1 1/2 p. 100 de salicine dans un sulfate de quinine.

Pour faire cet essai, il introduit le sel de quinine avec un peu d'eau dans un ballon, et l'on ajoute 2 centimètres cubes d'acide sulfurique étendu de 4 parties d'eau et 4 centimètres cubes d'une solution concentrée de bichromate de potasse. On adapte au ballon un tube recourbé plongeant de quelques millimètres dans une dizaine de grammes d'eau distillée que contient un petit flacon, et l'on chauffe à la lampe à alcool. Au bout de trois à quatre minutes, il s'est produit de l'hydrure de salicyle, qui passe à la distillation. L'eau du flacon prend alors une belle couleur violette plus ou moins foncée par l'addition d'une ou deux gouttes de perchlorure de fer liquide.

Cette réaction est des plus sensibles.

FALSIFICATION DU SULFATE DE QUININE.

Le sulfate de quinine est quelquefois falsifié par des sulfates de chaux, de magnésie et de soude, de l'acide basique, des carbonates de chaux et de magnésie, de l'oxalate d'ammoniaque, du sucre de canne et du marc de lait, des acides gras, de l'amidon, de la farine, de la gomme, du glucose, de la mannite, de la phloorrhizine, de la salicine, etc.

Pour constater la présence d'une matière inorganique dans ce sel, il suffit d'en brûler une petite quantité sur une lame de pla-

tine. Le sulfate de quinine ne doit laisser aucune trace de résidu lorsqu'il est pur.

Quand le sulfate de quinine est altéré par l'acide stéarique, le mélange n'est pas entièrement soluble dans l'eau même acidulée; le sel de quinine se dissout seul et laisse un résidu dont la nature est facile à apprécier.

La salicine se colore en rouge lorsqu'on la chauffe légèrement avec de l'acide sulfurique concentré. Si la proportion de salicine est considérable dans le sulfate de quinine, on peut mettre à profit cette propriété pour reconnaître sa présence; mais lorsque cette proportion n'excède pas 10 p. 100, il vaut mieux dissoudre le mélange dans six fois son poids d'acide sulfurique concentré et ajouter 12 parties d'eau qui déterminent la précipitation de la salicine à l'état de pureté.

M. M. Breuse dit que quand on chauffe le sel inspecté avec du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique, il répand une odeur caractéristique de reine-des-prés lorsqu'il contient de la salicine.

L'acide sulfurique chauffé avec un sulfate de quinine contenant 10 p. 100, de phloorrhizine, produit une masse, dit M. A. Chevallier, jaune brunâtre, trouble, devenant jaune orangé foncé après une heure de contact et formant au bout de vingt-quatre heures un précipité brun clair avec cristaux aiguillés, rayonnants dans un liquide opalin.

Il est facile de reconnaître la présence de l'oxalate d'ammoniaque en ajoutant au sel à essayer de la potasse qui dégage des vapeurs ammoniacales.

Lorsque le sulfate de quinine est mélangé à du sucre, on reconnaît la présence de ce corps à l'odeur caractéristique de caramel que prend le mélange quand on le brûle. On peut, du reste, pour plus de certitude, traiter le sulfate de quinine fraudé par de la baryte, qui précipite à la fois les deux éléments du sulfate de quinine; on enlève l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique, et il ne reste plus dans la liqueur que du marc que l'on reconnaît par les moyens ordinaires.

On peut encore, lorsque l'on soupçonne la présence dans un sulfate de quinine, appliquer le procédé saccharimétrique de

M. Péligot. M. Cottereau conseille de traiter un poids déterminé de sulfate de quinine par un lait de chaux qui précipite la quinine et dissout le sucre à l'état de sucrate. On filtre, on lave le précipité resté sur le filtre, et dans la liqueur filtrée, réunie aux eaux du lavage, on ajoute une solution titrée d'acide sulfurique renfermant par litre 21gr,65 d'acide jusqu'à ce que la masse rougisse le papier ou la teinture de tournesol. Comme la quantité de chaux dissoute est proportionnelle à la quantité de sucre qui existait dans le sulfate essayé, il en résulte que la proportion d'acide qui sature la chaux peut facilement indiquer la quantité de sucre renfermée dans le produit analysé. Un litre de liqueur titrée, soit 21gr,65 d'acide sulfurique monohydraté, neutralise la quantité de chaux qui pourrait être dissoute par 50 grammes de sucre.

Le sulfate de quinine du commerce renferme ordinairement du sulfate de cinchonine, dont on peut déceler la présence par divers procédés. Cependant, 3 1/2 p. 100 de sulfate de cinchonine dans le sel ne constitue pas une fraude.

La méthode de M. Liebig est la plus généralement employée. On introduit dans un tube de verre bouché à l'une de ses extrémités 1 gramme de sulfate de quinine, 10 grammes d'éther pur, 2 grammes d'ammoniaque liquide, et après avoir secoué vivement le tube, on l'abandonne au repos. La liqueur se divise en deux couches distinctes : la couche inférieure est une dissolution aqueuse de sulfate d'ammoniaque; la couche supérieure est une dissolution de quinine dans l'éther. Lorsque le sel contient de la cinchonine, cette base, qui est insoluble dans l'eau, à peu près insoluble dans l'éther, reste en suspension à la surface de la couche aqueuse.

Ce même procédé a été modifié par M. Guibourt de la manière suivante: 2 gr. 5 de sulfate de quinine sont introduits dans un flacon avec 15 grammes d'ammoniaque liquide; on laisse en contact pendant vingt-quatre heures, afin d'être plus certain de l'entière décomposition du sulfate. On chauffe au bain-marie pour volatiliser presque entièrement l'excès d'ammoniaque, on laisse refroidir et l'on ajoute 30 grammes d'éther pur; par l'agitation la quinine se dissout complétement, et il est facile alors de

distinguer dans le flacon deux liquides transparents superposés : l'eau contenant le sulfate d'ammoniaque et l'éther contenant la quinine.

On a également proposé une autre modification qui consiste à triturer avec de l'ammoniaque 4 grammes de sulfate de quinine supposé impur, et à introduire le mélange dans un ballon. Lorsque la précipitation du sel est complète, on ajoute de l'éther, et l'on porte la liqueur à l'ébullition ; par la filtration on en sépare la partie insoluble qui est soumise à plusieurs lavages à l'eau distillée, pour en séparer le sulfate d'ammoniaque formé pendant l'opération. Le résidu est la cinchonine qui, traitée à chaud par l'alcool rectifié, cristallise par le refroidissement de la liqueur. La dissolution éthérée laisse déposer, après avoir été filtrée et évaporée, de la quinine sous la forme d'une résine molle et diaphane.

Un autre procédé consiste à dissoudre dans l'eau distillée un poids déterminé du sulfate de quinine suspect, puis on verse dans la dissolution un excès de soude caustique. Le dépôt recueilli après plusieurs lavages, est saturé à chaud au moyen de l'acide acétique ; le mélange se prend par le refroidissement en une masse cristalline que l'on jette sur un linge fin et que l'on exprime : la partie claire, concentrée à moitié, fournit, par le refroidissement, de nouveaux cristaux que l'on sépare de la même manière. L'eau mère est décomposée par de la soude caustique étendue ; le précipité, préalablement lavé, est traité à froid, soit par de l'éther, soit par de l'alcool à 22°, et ensuite à chaud par de l'alcool rectifié ; alors on filtre la liqueur bouillante qui, évaporée avec soin, fournit la cinchonine en petits cristaux aiguillés ou grenus que l'on fait sécher et dont on prend le poids.

Un autre procédé consiste à triturer exactement 10 grammes du sulfate soupçonné, avec 4 grammes d'acétate de baryte et 60 grammes d'eau distillée aiguisée par de l'acide acétique Le mélange ne tarde pas, après quelques instants, à se prendre en une masse épaisse, soyeuse et aiguillée qui occupe un volume considérable ; on recueille soigneusement cette masse sur une toile fine et l'on exprime très-rapidement. La liqueur trouble qui résulte de l'expression est filtrée dans un matras ; on l'étend du

double de son volume d'alcool à 36°, après avoir mis un léger excès d'acide sulfurique et filtré de nouveau. On y ajoute ensuite un excès d'ammoniaque, puis on fait bouillir quelques instants. L'ébullition détermine la formation et la séparation de flocons qui, vus à une lumière vive, sont cristallisés et brillants; ces flocons, quand ils sont abondants, se précipitent promptement et produisent un dépôt cristallin, aiguillé, formé de cinchonine pure. On laisse refroidir la liqueur, on recueille le dépôt grenu sur un filtre préalablement taré, et après l'avoir séché convenablement on pèse ce précipité qui représente à un septième ou à un huitième en moins, le sulfate de cinchonine existant dans la quinine. La liqueur alcoolique recueillie à part donne, par l'évaporation, l'acétate de quinine.

Les trois procédés qui précèdent, ont été donnés par M. O. Henry.

Quand le sulfate de quinine contient plus d'un dixième de quinidine, on trouve, dit M. M. Zimmer, un précipité insoluble à la limite des deux liquides. Au-dessous de cette quantité, le précipité n'a pas lieu; mais on parvient toujours à l'obtenir en employant, au lieu de l'éther pur, de l'éther saturé de quinidine. Dans tous les cas où un précipité est obtenu, on reconnaît celui de quinidine, parce qu'il se dissout par une addition proportionnelle d'éther, tandis que le précipité de cinchonine y est presque absolument insoluble.

M. Bouchardat a indiqué, pour distinguer la quinine de la cinchonine, les propriétés optiques de ces deux alcaloïdes. La cinchonine dévie à droite la lumière polarisée et la quinine à gauche.

M. Palm reconnaît la quinine de la cinchonine au moyen du polysulfure de potassium, préparé en faisant bouillir une lessive de potasse avec un excès de fleur de soufre. En versant une dissolution de ce polysulfure dans la dissolution bouillante d'un sel de quinine, celle-ci, pour peu qu'il en ait, se précipite à l'état de masse rouge, térébenthineuse, qui durcit par le refroidissement et prend l'apparence d'une résine. La cinchonine, au contraire, se sépare à l'état de poudre blanche contenant du soufre.

En traitant un sulfate de quinine suspect par 60 parties d'al-

cool à 60 degrés, il se dissout complétement au bout d'une heure. Les mélanges de gomme, fécule, sulfates alcalins effleuris, etc., restent insolubles et se précipitent.

M. Stoddart propose, pour rechercher la quinidine dans un sulfate de quinine, d'introduire dans un tube de verre fermé $0^{gr},60$ de sel suspect dissous dans $0^{gr},50$ d'acide sulfurique étendu de 3 grammes d'eau distillée; à cette solution on ajoute $7^{gr},50$ d'éther sulfurique, $0^{gr},18$ d'alcool et 2 grammes d'une solution de soude caustique au douzième; on agite, on laisse reposer pendant douze heures : au bout de ce temps la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, s'il y en a, sont réunies à la ligne de séparation de l'éther et du sulfate de soude; la quinine apparaît en couches huileuses et la cinchonine sous forme cristalline.

EMPLOI PHARMACEUTIQUE.

Le sulfate de quinine est employé, soit à l'état de pilules, et c'est le cas le plus ordinaire, soit à l'état de sirop. D'autres fois on l'emploie en prises, mais alors il faut le donner dans un véhicule qui puisse cacher sa forte saveur amère, tel que le café noir ou une autre substance semblable.

Pour préparer les pilules, on incorpore le sulfate avec une petite quantité de miel sur une plaque de marbre, on en fait une pâte homogène que l'on divise en pilules, et qu'on argente pour cacher un peu l'amertune. Ces pilules renferment ordinairement 10 centigrammes de sulfate de quinine.

Le sirop de sulfate de quinine est préparé en faisant délayer la quantité de sulfate prescrite dans de l'eau distillée; on ajoute de l'acide sulfurique au dixième et l'on mélange le liquide avec le sirop. Selon la formule du Codex, 20 grammes de ce sirop contiennent 10 centigrammes de sulfate de quinine.

En médecine on emploie ce médicament contre les maladies qui offrent le type intermittent : 25 à 40 centigrammes suffisent pour couper l'accès, dans le cas d'une fièvre intermittente bénigne. Pour combattre les fièvres pernicieuses des pays chauds, il faut élever la dose à 1, 2 et 3 grammes. On administre aussi le sul-

fate de quinine contre le rhumatisme articulaire, la goutte, certaines névroses. On le donne dans les fièvres typhoïdes, pour combattre les accidents cérébraux.

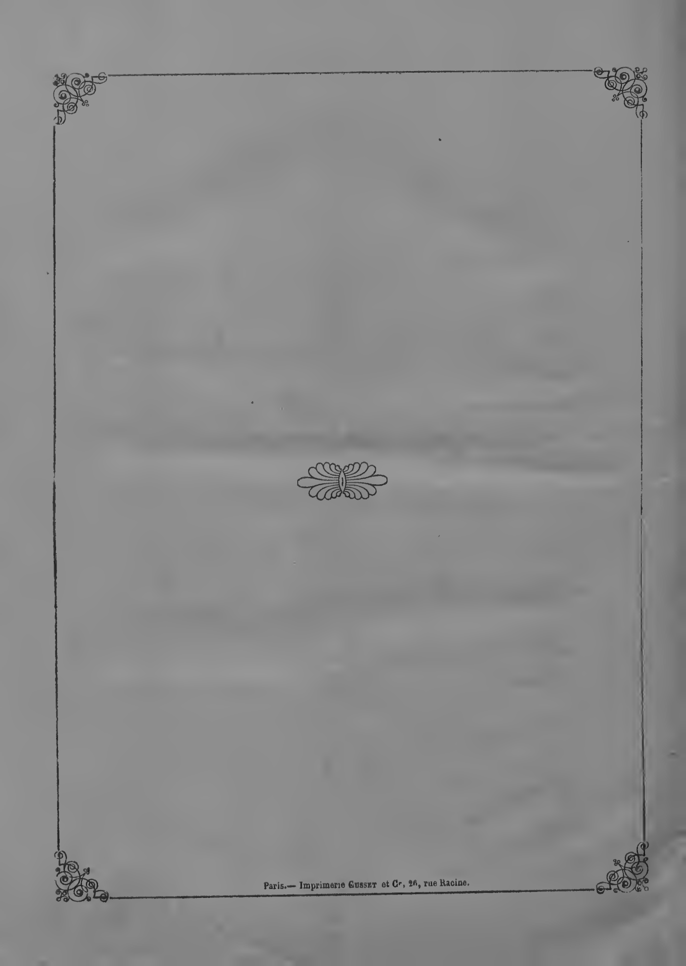
Le sulfate de quinine agit sur l'économie comme toxique, lorsqu'il est employé à dose un peu forte. 15 ou 30 centigrammes de sulfate déterminent des phénomènes d'excitation ; elles activent la circulation et la respiration. Lorsque la dose est plus élevée, il se manifeste de la céphalalgie, de l'agitation, un état d'ivresse, un trouble marqué de la vue, des bourdonnements d'oreille et de la surdité.

A un degré plus avancé, il survient du délire, des mouvements convulsifs, une paralysie assez étendue. En même temps, il se manifeste des signes de congestion vers divers organes, notamment vers les poumons. Ces derniers symptômes sont attribués à une altération qu'éprouve le sang. Enfin, lorsque l'action du poison est portée à son plus haut degré, les forces sont anéanties ; les malades, privés de sentiment et de mouvement, tombent dans le coma et peuvent succomber. Ceux qui échappent à la mort se rétablissent lentement ; quelques-uns restent aveugles et sourds.

Vu : bon à imprimer,
Le directeur de l'École,
BUSSY.

Permis d'imprimer,
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
MOURIER.

277. — Paris. — Imprimerie Cusset et Cᵉ, rue Racine, 26.



Paris.— Imprimerie Gusset et Cie, 26, rue Racine.